

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película  
Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene canagliflozina hemihidrato equivalente a 100 mg de canagliflozina.

#### *Excipiente(s) con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 39,2 mg de lactosa.

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

### Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película

Cada comprimido contiene canagliflozina hemihidrato equivalente a 300 mg de canagliflozina.

#### *Excipiente(s) con efecto conocido*

Cada comprimido contiene 117,78 mg de lactosa.

Cada comprimido contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

### Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido de color amarillo, con forma de cápsula, de 11 mm de longitud aproximada, de liberación inmediata y recubierto con película, con “CFZ” grabado en una cara y “100” en la otra.

### Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película

Comprimido de color blanco, con forma de cápsula, de 17 mm de longitud aproximada, de liberación inmediata y recubierto con película, con “CFZ” grabado en una cara y “300” en la otra.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Invokana está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 no suficientemente controlada, asociado a dieta y ejercicio:

- en monoterapia cuando la metformina no se considera adecuada debido a intolerancia o contraindicaciones,
- añadido a otros medicamentos para el tratamiento de la diabetes.

Para consultar los resultados de los ensayos respecto a las combinaciones, los efectos en control glucémico y los acontecimientos cardiovasculares, así como las poblaciones estudiadas, ver las secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

## **4.2 Posología y forma de administración**

### Posología

La dosis de inicio recomendada de canagliflozina es de 100 mg una vez al día. En pacientes que toleran bien canagliflozina 100 mg una vez al día, que tienen una tasa de filtración glomerular estimada (TFGe)  $\geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un aclaramiento de la creatinina (CrCl)  $\geq 60$  ml/min y que necesitan un control glucémico más estricto, la dosis puede ser aumentada a 300 mg una vez al día por vía oral (ver abajo y sección 4.4).

Se debe tener cuidado cuando se aumenta la dosis en pacientes  $\geq 75$  años de edad, pacientes con enfermedad cardiovascular conocida u otros pacientes para quienes la diuresis inicial inducida por canagliflozina suponga un riesgo (ver sección 4.4). En pacientes con signos de depleción del volumen, se recomienda corregir esta alteración antes de iniciar el tratamiento con canagliflozina (ver sección 4.4).

Cuando canagliflozina se usa como tratamiento complementario con insulina o un secretagogo de la insulina (p.ej. sulfonilurea), se puede considerar una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para reducir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.5 y 4.8).

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años de edad)*

Se deben tener en cuenta la función renal y el riesgo de depleción del volumen (ver sección 4.4).

#### *Insuficiencia renal*

En pacientes con una TFGe de 60 a  $< 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl de 60 a  $< 90$  ml/min no es necesario un ajuste de dosis.

Canagliflozina no se debe administrar en pacientes con una TFGe  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl  $< 60$  ml/min. En pacientes que toleran bien canagliflozina con TFGe constantemente por debajo de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl 60 ml/min, la dosis de canagliflozina se debe ajustar o mantenerse en 100 mg una vez al día. La administración de canagliflozina se debe interrumpir cuando la TFGe se mantenga constantemente por debajo de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o el CrCl constantemente por debajo de 45 ml/min (ver las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2).

Canagliflozina tampoco debe ser administrada a pacientes con enfermedad renal terminal (ERT) ni a pacientes en diálisis, puesto que en estas poblaciones no se espera que sea eficaz (ver secciones 4.4 y 5.2).

#### *Insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Canagliflozina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave y no se recomienda su uso en estos pacientes (ver sección 5.2).

#### *Población pediátrica*

No se han establecido todavía la seguridad y eficacia de canagliflozina en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

## Forma de administración

Por vía oral

Invokana se debe tomar por vía oral una vez al día, preferiblemente antes de la primera comida del día. Los comprimidos se deben tragar enteros.

Si el paciente se olvida de tomar una dosis, debe tomársela tan pronto como se acuerde; sin embargo, no debe tomar una dosis doble en el mismo día.

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Insuficiencia renal

La eficacia de canagliflozina depende de la función renal y la eficacia es reducida en los pacientes con insuficiencia renal moderada y probablemente ausente en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.2).

En pacientes con una TFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o un CrCl < 60 ml/min, se notificó una mayor incidencia de reacciones adversas asociadas a una depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión); particularmente con la dosis de 300 mg. Además, en estos pacientes se notificaron más reacciones adversas de hiperpotasemia y mayores incrementos de la creatinina sérica y nitrógeno uréico en sangre (BUN) (ver sección 4.8).

Por tanto, la dosis de canagliflozina se debe limitar a 100 mg una vez al día en pacientes con TFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl < 60 ml/min y canagliflozina no se debe usar en pacientes con TFG<sub>e</sub> < 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl < 45 ml/min (ver sección 4.2). Canagliflozina no se ha estudiado en insuficiencia renal grave (TFG<sub>e</sub> < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl < 30 ml/min) o en enfermedad renal terminal (ERT).

Se recomienda vigilar la función renal como sigue:

- Antes de iniciar la administración de canagliflozina y, en adelante, al menos anualmente (ver las secciones 4.2, 4.8, 5.1 y 5.2)
- Antes de iniciar el tratamiento concomitante con medicamentos que puedan reducir la función renal y, en adelante, de forma periódica
- Para función renal próxima a insuficiencia renal moderada, por lo menos de 2 a 4 veces al año. Si la función renal disminuye constantemente por debajo de TFG<sub>e</sub> 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o CrCl < 45 ml/min el tratamiento con canagliflozina debe ser interrumpido.

#### Uso en pacientes con riesgo de reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen

Debido a su mecanismo de acción, canagliflozina aumenta la diuresis osmótica al aumentar la excreción de glucosa en la orina (EUG), con lo que puede reducir el volumen intravascular y disminuir la presión arterial (ver sección 5.1). En estudios clínicos controlados de canagliflozina, se han observado aumentos de las reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática o hipotensión) sobre todo con la dosis de 300 mg y más frecuentemente en los tres primeros meses (ver sección 4.8).

Se debe tener precaución en pacientes en los que una bajada en la presión sanguínea inducida por canagliflozina pueda suponer un riesgo, como pacientes con enfermedad cardiovascular conocida, pacientes con TFG<sub>e</sub> < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, pacientes con terapia antihipertensiva con antecedentes de hipotensión, pacientes con diuréticos o pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) (ver sección 4.2 y 4.8).

Debido a la depleción del volumen, se observaron descensos medios generalmente pequeños de la TFGe a las 6 semanas de iniciar el tratamiento con canagliflozina. En pacientes con propensión a una mayor depleción del volumen intravascular según lo descrito antes, se observaron a veces mayores reducciones de la TFGe (> 30%), que posteriormente mejoraron y rara vez obligaron a interrumpir el tratamiento con canagliflozina (ver sección 4.8).

Se debe indicar a los pacientes que informen si presentan síntomas de depleción del volumen. Canagliflozina no está recomendada para su uso en pacientes que reciben diuréticos del asa (ver sección 4.5) o con volumen deplecionado, p.ej., debido a enfermedad aguda (como enfermedad gastrointestinal).

Para los pacientes que estén recibiendo canagliflozina, en caso de enfermedades intercurrentes que puedan conducir a una depleción del volumen (como una enfermedad gastrointestinal), se recomienda una cuidadosa monitorización del estado del volumen (por ejemplo, exploración física, medición de la tensión arterial, pruebas analíticas incluidas pruebas de la función renal) y de los electrolitos séricos. Se puede considerar la interrupción temporal del tratamiento con canagliflozina en pacientes que desarrollen depleción del volumen durante ese tratamiento hasta que se corrija la alteración. Si se interrumpe el tratamiento, se debe considerar una monitorización más frecuente de la glucosa.

### Cetoacidosis diabética

Se han notificado casos raros de cetoacidosis diabética (CAD), incluyendo casos mortales y potencialmente mortales, en pacientes tratados con inhibidores de SGLT2, incluyendo canagliflozina. En un número de casos, la presentación de la enfermedad fue atípica con sólo un aumento moderado de los niveles de glucosa en sangre, por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl). Se desconoce si la CAD es más probable que ocurra con dosis más altas de canagliflozina.

El riesgo de cetoacidosis diabética se debe considerar en el caso de síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, sed excesiva, dificultad para respirar, confusión, fatiga o somnolencia inusuales. Los pacientes deben ser evaluados de cetoacidosis inmediatamente si tienen lugar estos síntomas, independientemente de los niveles de glucosa en sangre.

En pacientes en los que se sospecha o se ha diagnosticado CAD, se debe interrumpir el tratamiento con canagliflozina inmediatamente.

El tratamiento se debe interrumpir en pacientes que son hospitalizados para una cirugía mayor o por enfermedad médica aguda grave. Se recomienda controlar las cetonas en estos pacientes. Se prefiere la determinación de los niveles de cuerpos cetónicos en sangre a la determinación en orina. El tratamiento con canagliflozina puede ser restablecido cuando los valores de cuerpos cetónicos sean normales y la enfermedad del paciente se haya estabilizado.

Antes de administrar canagliflozina, se deben considerar antecedentes del paciente que puedan predisponer a la cetoacidosis.

Los pacientes que puedan estar en más alto riesgo de CAD son aquellos pacientes con baja reserva de células beta funcionales (p.ej. pacientes con diabetes tipo 2 con bajo péptido C o diabetes autoinmune latente del adulto (LADA, por sus siglas en inglés) o pacientes con antecedentes de pancreatitis), pacientes con síntomas que indican restricción de ingesta de alimentos o deshidratación grave, pacientes para quienes las dosis de insulina se han reducido y pacientes con aumento de la necesidad de insulina debido a enfermedades agudas, cirugía o abuso del alcohol. Los inhibidores de SGLT2 se deben usar con precaución en estos pacientes.

No se recomienda el restablecimiento del tratamiento con un inhibidor de SGLT2 en pacientes con CAD a menos que se identifique y resuelva otro factor desencadenante claro.

La seguridad y eficacia de canagliflozina en pacientes con diabetes tipo 1 no han sido establecidas y canagliflozina no debe ser usada para el tratamiento de pacientes con diabetes tipo 1. Los datos

limitados de estudios clínicos sugieren que la CAD ocurre con frecuencia cuando pacientes con diabetes tipo 1 son tratados con inhibidores de SGLT2.

#### Amputaciones en miembros inferiores

En ensayos clínicos a largo plazo con canagliflozina en pacientes con diabetes tipo 2 con enfermedad cardiovascular establecida (ECV) o al menos 2 factores de riesgo de ECV, se ha observado un aumento de aproximadamente dos veces el riesgo de amputación en miembros inferiores (principalmente dedos de los pies y mediopié) en pacientes tratados con canagliflozina (ver sección 4.8). Como no se ha establecido un mecanismo subyacente, se desconocen los factores de riesgo para amputación, aparte de los factores de riesgo generales.

Antes de iniciar el tratamiento con Invokana, se deben considerar los antecedentes del paciente que puedan aumentar el riesgo de amputación. Como medidas de prevención, se debe considerar monitorizar cuidadosamente a los pacientes con un mayor riesgo de tener casos de amputación y advertir a los pacientes sobre la importancia del cuidado preventivo rutinario de los pies y del mantenimiento de una adecuada hidratación. También se puede valorar interrumpir el tratamiento con Invokana en aquellos pacientes que desarrollen eventos que pueden preceder a la amputación tales como úlceras en la piel de extremidades inferiores, infección, osteomielitis o gangrena.

#### Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier)

Se han notificado casos poscomercialización de fascitis necrosante del perineo (también conocida como gangrena de Fournier) en pacientes de ambos sexos tratados con inhibidores del SGLT2. Se trata de un acontecimiento raro pero grave y potencialmente mortal que requiere intervención quirúrgica urgente y tratamiento antibiótico.

Se indicará a los pacientes que acudan al médico si presentan una combinación de síntomas como dolor, dolor a la palpación, eritema o inflamación en la región genital o perineal, con fiebre o malestar general. Tenga en cuenta que la infección urogenital o el absceso perineal pueden preceder a la fascitis necrosante. Si se sospecha gangrena de Fournier, se debe interrumpir Invokana e instaurar un tratamiento inmediato (incluidos antibióticos y desbridamiento quirúrgico).

#### Hematocrito elevado

Se ha observado aumento del hematocrito con el tratamiento de canagliflozina (ver sección 4.8); por tanto, se debe monitorizar de manera cuidadosa en pacientes que ya tengan el hematocrito elevado.

#### Pacientes de edad avanzada (> 65 años de edad)

Los pacientes de edad avanzada pueden presentar mayor riesgo de depleción del volumen y es más probable que sean tratados con diuréticos y presenten un deterioro de la función renal. En pacientes de  $\geq 75$  años de edad, se notificó una mayor incidencia de reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión). Además, en estos pacientes se notificaron descensos más acusados de la TFGe (ver las secciones 4.2 y 4.8).

#### Infecciones micóticas genitales

Debido al mecanismo de inhibición del co-transportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) que se asocia a un aumento de la excreción urinaria de glucosa, se han notificado casos de candidiasis vulvovaginal en mujeres y casos de balanitis o balanopostitis en varones que participaron en estudios clínicos con canagliflozina (ver sección 4.8). Los pacientes, tanto varones como mujeres, con antecedentes de infecciones micóticas genitales tuvieron una mayor probabilidad de contraer una infección. La balanitis o la balanopostitis afectó principalmente a pacientes varones no circuncidados que en algunos casos ocasionó fimosis y/o circuncisión. La mayoría de las infecciones micóticas genitales se trataron con antifúngicos tópicos, tanto por prescripción de un profesional sanitario como por automedicación durante el tratamiento con Invokana.

### Insuficiencia cardiaca

La experiencia en la clase III de la New York Heart Association (NYHA) es limitada y no existe experiencia en estudios clínicos con canagliflozina en la clase IV de la NYHA.

### Análisis de orina

Debido a su mecanismo de acción, los pacientes que estén tomando canagliflozina darán positivo a glucosa en el análisis de orina.

### Intolerancia a la lactosa

Los comprimidos contienen lactosa.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

### Interacciones farmacodinámicas

#### Diuréticos

Canagliflozina puede potenciar el efecto de los diuréticos y aumentar el riesgo de deshidratación e hipotensión (ver sección 4.4).

#### Insulina y secretagogos de la insulina

La insulina y los secretagogos de la insulina, como las sulfonilureas, pueden causar hipoglucemia. En consecuencia, cuando estos medicamentos se usan en combinación con canagliflozina, puede que sea necesario utilizar una dosis menor de insulina o del secretagogo de la insulina para disminuir el riesgo de hipoglucemia (ver las secciones 4.2 y 4.8).

### Interacciones farmacocinéticas

#### Efectos de otros medicamentos en canagliflozina

Canagliflozina se metaboliza principalmente vía glucuronidación mediada por la UDP glucuronosil transferasa 1A9 (UGT1A9) y 2B4 (UGT2B4). Canagliflozina es transportada por la glucoproteína P (P-gp) y la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP).

Los inductores enzimáticos (como la hierba de San Juan [*Hypericum perforatum*], rifampicina, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, ritonavir, efavirenz) pueden hacer que se reduzca la exposición a canagliflozina. Tras la coadministración de canagliflozina con rifampicina (un inductor de diversos transportadores activos y enzimas metabolizadoras de medicamentos), se observó una disminución del 51% y el 28% en la exposición sistémica (AUC) y la concentración máxima ( $C_{max}$ ) de canagliflozina. Esta menor exposición a canagliflozina puede reducir la eficacia.

Cuando se tenga que administrar un inductor combinado de estas enzimas UGT y proteínas transportadoras conjuntamente con canagliflozina, se deberán vigilar los niveles de glucemia para evaluar si la respuesta a canagliflozina es apropiada. Si un inductor de estas enzimas UGT debe ser combinado con canagliflozina, se puede considerar aumentar la dosis a 300 mg una vez al día si los pacientes están tolerando canagliflozina 100 mg una vez al día, tienen  $TFGe \geq 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o  $CrC \geq 60$  ml/min y requieren control glucémico adicional. En pacientes con  $TFGe$  de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < de 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> o  $CrC$  de 45 ml/min a < de 60 ml/min tomando canagliflozina 100 mg que están recibiendo terapia concomitante con un inductor de la enzima UGT y que requiere control glucémico adicional, se deben considerar otras terapias antihiperglucemiantes (ver las secciones 4.2 y 4.4).

La colestiramina puede potencialmente reducir la exposición a canagliflozina. La dosificación de canagliflozina debe tener lugar al menos 1 hora antes o 4-6 horas después de la administración de secuestradores del ácido biliar para minimizar posibles interferencias con su absorción.

Los estudios de interacción sugieren que la farmacocinética de canagliflozina no se ve alterada por metformina, hidroclorotiazida, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), ciclosporina y/o probenecid.

#### Efectos de canagliflozina sobre otros medicamentos

##### *Digoxina*

La combinación de canagliflozina 300 mg una vez al día durante 7 días con una dosis única de digoxina 0,5 mg, seguida de 0,25 mg diarios durante 6 días, produjo un aumento del 20% en el AUC y un aumento del 36% en la  $C_{max}$  de la digoxina, probablemente debido a inhibición de la P-gp. Se ha observado que canagliflozina inhibe la P-gp *in vitro*. Se debe vigilar adecuadamente a los pacientes que tomen digoxina u otros glucósidos cardiacos (p. ej., digitoxina).

##### *Dabigatran*

El efecto de la administración concomitante de canagliflozina (un inhibidor débil de la P-gp) con dabigatran etexilato (sustrato de la P-gp) no se ha estudiado. Dado que las concentraciones de dabigatran pueden aumentar en presencia de canagliflozina, se debe vigilar (signos de sangrado o anemia) cuando dabigatran se combina con canagliflozina.

##### *Simvastatina*

La combinación de canagliflozina 300 mg una vez al día durante 6 días con una dosis única de simvastatina (sustrato de CYP3A4) 40 mg produjo un aumento del 12% en la AUC y del 9% en la  $C_{max}$  de la simvastatina, y un aumento del 18% en la AUC y del 26% en la  $C_{max}$  del ácido de simvastatina. El aumento en las exposiciones a simvastatina y ácido de simvastatina no se consideran clínicamente relevantes.

No se puede excluir la inhibición de la BCRP por canagliflozina a nivel intestinal, por consiguiente puede ocurrir un aumento de exposición para medicamentos transportados por la BCRP, e.j. ciertas estatinas como rosuvastatina y algunos medicamentos anticancerosos.

En estudios de interacción, canagliflozina en estado estacionario no tuvo un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de metformina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), gliburida, paracetamol, hidroclorotiazida o warfarina.

#### Medicamento/ Interferencias con análisis de laboratorio

##### *Ensayo 1,5-AG*

Aumentos en la excreción urinaria de glucosa con Invokana pueden disminuir falsamente los niveles de 1,5-anhidroglucitol (1,5-AG) y hacer medidas de 1,5-AG no fiables en la evaluación del control glucémico. Por tanto, el análisis 1,5-AG no se debe usar para evaluar el control glucémico en pacientes tratados con canagliflozina. Para más información, puede ser aconsejable contactar con el fabricante específico del ensayo 1,5-AG.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de canagliflozina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).



No debe utilizarse canagliflozina durante el embarazo. En caso de embarazo el tratamiento con canagliflozina se debe interrumpir.

### Lactancia

Se desconoce si canagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que canagliflozina y/o sus metabolitos se excretan en la leche, así como los efectos farmacológicamente mediados en la descendencia lactante y ratas jóvenes expuestas a canagliflozina (ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Canagliflozina no debe utilizarse durante la lactancia.

### Fertilidad

No se ha estudiado el efecto de canagliflozina sobre la fertilidad en seres humanos. No se han observado efectos perjudiciales para la fertilidad en los estudios en animales (ver sección 5.3).

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de canagliflozina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, se debe alertar a los pacientes sobre el riesgo de hipoglucemia cuando se utiliza canagliflozina en combinación con insulina o un secretatogo de la insulina, y sobre el riesgo elevado de reacciones adversas relacionadas con una depleción del volumen, como mareo postural (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de canagliflozina se evaluó en 18.248 pacientes con diabetes tipo 2, incluidos 11.078 pacientes tratados con canagliflozina y 7.170 pacientes tratados con un comparador, que recibieron medicación en 14 estudios clínicos de fase 3 y fase 4, doble ciego y controlados. Un total de 10.134 pacientes recibieron tratamiento en dos estudios cardiovasculares específicos, con una exposición media de 149 semanas (exposición media de 223 semanas en CANVAS y de 94 semanas en CANVAS-R), y 8.114 pacientes recibieron tratamiento en 12 estudios clínicos de fase 3 y fase 4, doble ciego y controlados, con un seguimiento medio de 49 semanas.

La evaluación principal de la seguridad y la tolerabilidad se basa en el análisis conjunto (n = 2.313) de cuatro estudios clínicos controlados con placebo de 26 semanas de duración (monoterapia y tratamiento añadido a metformina, metformina y sulfonilurea, y a metformina y pioglitazona). Las reacciones adversas notificadas con más frecuencia durante el tratamiento fueron hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea, candidiasis vulvovaginal, infección del tracto urinario, y poliuria o polaquiuria (es decir, frecuencia de micción). Las reacciones adversas que obligaron a interrumpir el tratamiento en  $\geq 0,5\%$  de todos los pacientes tratados con canagliflozina en estos estudios fueron candidiasis vulvovaginal (0,7% de las mujeres) y balanitis o balanopostitis (0,5% de los varones). Se realizaron otros análisis de la seguridad (incluidos datos a largo plazo) a partir de los datos obtenidos durante todo el programa de desarrollo de canagliflozina (estudios controlados con placebo y con control activo) para evaluar las reacciones adversas notificadas e identificar reacciones adversas (ver tabla 1) (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas indicadas en la tabla 1 se basan en el análisis conjunto de los estudios controlados con placebo y con control activo descritos anteriormente. Las reacciones adversas notificadas tras la experiencia poscomercialización a nivel mundial de canagliflozina también se incluyen en esta tabla. Las reacciones adversas enumeradas se clasifican según la frecuencia y la clase de sistema y órgano. La frecuencia de las reacciones adversas se define mediante la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a

< 1/100), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

**Tabla 1: Tabla de reacciones adversas (MedDRA) de estudios controlados con placebo<sup>c</sup> y control activo<sup>e</sup> y de la experiencia poscomercialización**

Sistema de clasificación de órganos Frecuencia	Reacción adversa
<b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>	
frecuencia no conocida	Fascitis necrosante del perineo (gangrena de Fournier) <sup>d</sup>
<b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>	
raras	Reacción anafiláctica <sup>h</sup>
<b><i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i></b>	
muy frecuentes	Hipoglucemia en combinación con insulina o sulfonilurea <sup>c</sup>
poco frecuentes	Deshidratación <sup>a</sup>
raras	Cetoacidosis diabética <sup>b,h</sup>
<b><i>Trastornos del sistema nervioso</i></b>	
poco frecuentes	Mareo postural <sup>a</sup> , Síncope <sup>a</sup>
<b><i>Trastornos vasculares</i></b>	
poco frecuentes	Hipotensión <sup>a</sup> , Hipotensión ortostática <sup>a</sup>
<b><i>Trastornos gastrointestinales</i></b>	
frecuentes	Estreñimiento, Sed <sup>f</sup> , Náuseas
<b><i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i></b>	
poco frecuentes	Exantema <sup>g</sup> , Urticaria
rara	Angioedema <sup>h</sup>
<b><i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i></b>	
poco frecuentes	Fractura ósea <sup>i</sup>
<b><i>Trastornos renales y urinarios</i></b>	
frecuentes	Poliuria o Polaquiuria <sup>j</sup> , Infección del tracto urinario <sup>c</sup> (pielonefritis y urosepsis han sido notificadas tras su comercialización)
poco frecuentes	Fallo renal <sup>h</sup> (mayoritariamente en el caso de depleción de volumen)
<b><i>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</i></b>	
muy frecuentes	Candidiasis vulvovaginal <sup>b,k</sup>
frecuentes	Balanitis o balanopostitis <sup>b,l</sup>
<b><i>Exploraciones complementarias</i></b>	
frecuentes	Dislipemia <sup>m</sup> , Aumento del hematocrito <sup>b,n</sup>
poco frecuentes	Aumento de la creatinina en sangre <sup>b,o</sup> , Aumento de la urea en sangre <sup>b,p</sup> , Hiperpotasemia en sangre <sup>b,q</sup> , Hiperfosfatemia en sangre <sup>r</sup>
<b><i>Procedimientos médicos y quirúrgicos</i></b>	
poco frecuentes	Amputaciones en miembros inferiores (principalmente dedos de los pies y mediopié) especialmente en pacientes con riesgo elevado de enfermedad cardíaca <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Asociado a depleción del volumen; ver sección 4.4 y descripción de la reacción adversa (RA) a continuación.

<sup>b</sup> Ver sección 4.4 y descripción de la RA a continuación.

<sup>c</sup> Ver descripción de la RA a continuación.

<sup>d</sup> Ver la sección 4.4.

<sup>e</sup> Los perfiles de datos de seguridad obtenidos en estudios pivotaes independientes (incluidos estudios en pacientes con insuficiencia renal moderada, pacientes de edad más avanzada [de  $\geq 55$  años de edad a  $\leq 80$  años de edad], pacientes con un mayor riesgo CV) fueron en general consistentes con las reacciones adversas que se indican en esta tabla.

<sup>f</sup> La sed incluye los términos de sed, sequedad de boca y polidipsia.

<sup>g</sup> El exantema incluye los términos de exantema eritematoso, exantema generalizado, exantema macular, exantema maculopapular, exantema papular, exantema prurítico, exantema pustular y exantema vesicular.

- <sup>h</sup> En base a la experiencia poscomercialización con canagliflozina.
- <sup>i</sup> Relacionado con fractura ósea; ver descripción de la RA a continuación.
- <sup>j</sup> La poliuria o polaquiuria incluye los términos de poliuria, polaquiuria, urgencia en la micción, nocturia y aumento de la producción de orina.
- <sup>k</sup> La candidiasis vulvovaginal incluye los términos de candidiasis vulvovaginal, infección micótica vulvovaginal, vulvovaginitis, infección vaginal, vulvitis e infección fúngica genital.
- <sup>l</sup> La balanitis o balanopostitis incluye los términos de balanitis, balanopostitis, balanitis por Candida e infección fúngica genital.
- <sup>m</sup> El porcentaje medio de aumento desde el valor basal para canagliflozina 100 mg y 300 mg *versus* placebo, respectivamente, fueron colesterol total 3,4% y 5,2% *versus* 0,9%, colesterol HDL 9,4% y 10,3% *versus* 4,0%, colesterol LDL 5,7% y 9,3% *versus* 1,3%, colesterol no HDL 2,2% y 4,4% *versus* 0,7%, triglicéridos 2,4% y 0,0% *versus* 7,6%.
- <sup>n</sup> La variación media respecto al valor basal del hematocrito fue 2,4% y 2,5% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con el 0,0% para placebo.
- <sup>o</sup> El porcentaje de la variación media respecto al valor basal de la creatinina fue 2,8% y 4,0% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con 1,5% para placebo.
- <sup>p</sup> El porcentaje de la variación media respecto al valor basal del nitrógeno uréico en sangre fue 17,1% y 18,0% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con 2,7% para placebo.
- <sup>q</sup> El porcentaje de la variación media respecto al valor basal del potasio en sangre fue 0,5% y 1,0% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con 0,6% para placebo.
- <sup>r</sup> El porcentaje de la variación media respecto al valor basal del fosfato en sangre fue 3,6% y 5,1% para canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, comparado con 1,5% para placebo.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### Amputaciones en miembros inferiores

En pacientes con diabetes tipo 2 que tenían enfermedad cardiovascular establecida o al menos dos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, canagliflozina se asoció con un aumento de aproximadamente dos veces el riesgo de amputación en miembros inferiores, según se observó en el programa integrado CANVAS, que comprendió CANVAS y CANVAS-R, dos ensayos de gran tamaño, a largo plazo, aleatorizados y controlados con placebo, en los que se evaluó a 10.134 pacientes. Se observó desequilibrio ya en las primeras 26 semanas de tratamiento. Se realizó un seguimiento de los pacientes de CANVAS y CANVAS-R durante una media de 5,7 y 2,1 años respectivamente. Independientemente del tratamiento con canagliflozina o placebo, el riesgo de amputación fue mayor en los pacientes que en el momento inicial tenían antecedentes de amputación previa, enfermedad vascular periférica y neuropatía. El riesgo de amputación en miembros inferiores no fue dependiente de la dosis. Los resultados de amputaciones del programa integrado CANVAS se presentan en la tabla 2. En otros estudios de diabetes tipo 2 tratada con canagliflozina, que incluyeron 8.114 pacientes de población diabética general, no se observó diferencia en el riesgo de amputación en las extremidades inferiores en comparación con los grupos control.

**Tabla 2: Análisis integrado de amputaciones en CANVAS y CANVAS-R**

	<b>Placebo N = 4.344</b>	<b>Canagliflozina N = 5.790</b>
Número total de sujetos con acontecimientos, n (%)	47 (1,1)	140 (2,4)
Tasa de incidencia (por 100 sujetos/año)	0,34	0,63
HR (IC 95%) frente a placebo		1,97 (1,41; 2,75)
Amputación menor, n (%) <sup>*</sup>	34/47 (72,3)	99/140 (70,7)
Amputación mayor, n (%) <sup>†</sup>	13/47 (27,7)	41/140 (29,3)

Nota: La incidencia se basa en el número de pacientes con al menos una amputación y no en el número total de casos de amputación. El seguimiento de un paciente se calcula desde el Día 1 hasta la fecha de la primera amputación en ese paciente. Algunos pacientes sufrieron más de una amputación. El porcentaje de amputaciones menores y mayores se basa en el nivel más alto de amputación en cada paciente.

\* Dedos y mediopie

† Tobillo, por debajo de la rodilla y por encima de la rodilla

En los sujetos que sufrieron una amputación, los lugares más frecuentes (71%) fueron los dedos y el mediopie en ambos grupos de tratamiento (ver tabla 2). Se observaron con poca frecuencia

amputaciones múltiples (algunas afectaron a los dos miembros inferiores), y en proporciones similares en ambos grupos de tratamiento.

Los acontecimientos médicos más frecuentemente asociados a la necesidad de amputación fueron infecciones del miembro inferior, úlcera de pie diabético, enfermedad arterial periférica y gangrena, en ambos grupos de tratamiento (ver sección 4.4).

#### Reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen

En el análisis conjunto de cuatro estudios controlados con placebo de 26 semanas de duración, la incidencia de todas las reacciones adversas relacionadas con depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión, deshidratación y síncope) fue del 1,2% con canagliflozina 100 mg, del 1,3% con canagliflozina 300 mg y del 1,1% con placebo. En los dos estudios controlados con tratamiento activo, la incidencia con el tratamiento de canagliflozina fue similar a la observada con los tratamientos de comparación.

En uno de los estudios cardiovasculares específicos a largo plazo (CANVAS), realizado en pacientes generalmente de mayor edad y con una tasa más alta de complicaciones de la diabetes, las tasas de incidencia de reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen fueron de 2,3 con canagliflozina 100 mg; de 2,9 con canagliflozina 300 mg y de 1,9 con placebo, acontecimientos por 100 pacientes/año.

Para evaluar los factores de riesgo asociados a estas reacciones adversas, se realizó un análisis conjunto más grande (N = 12.441) de los pacientes de 13 estudios controlados de fase 3 y fase 4, incluidas las dos dosis de canagliflozina. En este análisis conjunto, los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, los pacientes con una TFGe de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, y los pacientes ≥ 75 años de edad tuvieron generalmente incidencias más elevadas de esas reacciones adversas. En los pacientes que estaban recibiendo diuréticos del asa, las tasas de incidencia fueron de 5,0 con canagliflozina 100 mg y 5,7 con canagliflozina 300 mg, en comparación con 4,1 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición en el grupo control. En los pacientes con una TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, las tasas de incidencia fueron de 5,2 con canagliflozina 100 mg y 5,4 con canagliflozina 300 mg, en comparación con 3,1 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición en el grupo control. En pacientes ≥ 75 años de edad, las tasas de incidencia fueron de 5,3 con canagliflozina 100 mg y 6,1 con canagliflozina 300 mg en comparación con 2,4 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición en el grupo control (ver las secciones 4.2 y 4.4).

En el estudio cardiovascular específico y el análisis conjunto más grande, no aumentó con canagliflozina el número de pacientes que tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen y reacciones adversas graves relacionadas con la depleción del volumen.

#### Tratamiento hipoglucémico complementario con insulina o secretagogos de la insulina

La frecuencia de hipoglucemia fue baja (aproximadamente del 4%) en los distintos grupos de tratamiento, incluido el grupo placebo, cuando se utilizó en monoterapia o como tratamiento complementario a metformina. Cuando se añadió canagliflozina a la insulino terapia, se observó hipoglucemia en el 49,3%, 48,2%, y 36,8% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente, y se produjo hipoglucemia grave en el 1,8%, 2,7%, y 2,5% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente. Cuando se añadió canagliflozina al tratamiento con sulfonilurea, se observó hipoglucemia en el 4,1%, 12,5%, y 5,8% de los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente (ver las secciones 4.2 y 4.5).

#### Infecciones micóticas genitales

Se notificó candidiasis vulvovaginal (incluida vulvovaginitis e infección vulvovaginal micótica) en el 10,4% y el 11,4% de las pacientes tratadas con canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg,

respectivamente, en comparación con el 3,2% en las pacientes tratadas con placebo. La mayoría de los casos referidos de candidiasis vulvovaginal ocurrieron durante los primeros cuatro meses de tratamiento con canagliflozina. Entre las pacientes que recibieron canagliflozina, el 2,3% presentaron más de una infección. En total, el 0,7% de las pacientes interrumpieron el tratamiento con canagliflozina debido a candidiasis vulvovaginal (ver sección 4.4). En el programa CANVAS, la mediana de duración de la infección fue mayor en el grupo de canagliflozina en comparación con el grupo placebo.

Se produjo balanitis o balanopostitis candidiásica en pacientes varones con tasas de 2,98 y 0,79 acontecimientos por 100 pacientes/año con canagliflozina y placebo, respectivamente. Entre los varones que recibieron canagliflozina, el 2,4% presentaron más de una infección. La tasa de interrupción del tratamiento con canagliflozina debido a balanitis o balanopostitis candidiásica en pacientes varones fue de 0,37 acontecimientos por 100 pacientes/año. Se notificó fimosis con una tasa de 0,39 y 0,07 acontecimientos por 100 pacientes/año con canagliflozina y placebo, respectivamente. Se realizaron circuncisiones con una tasa de 0,31 y 0,09 acontecimientos por 100 pacientes/año con canagliflozina y placebo, respectivamente (ver sección 4.4).

### Infecciones del tracto urinario

Las infecciones del tracto urinario se notificaron más frecuentemente con canagliflozina 100 mg y 300 mg (5,9% frente a 4,3%, respectivamente) en comparación con el 4,0% con placebo. La mayoría de las infecciones fueron leves o moderadas, sin que aumentara la frecuencia de reacciones adversas graves. Los pacientes respondieron a los tratamientos habituales mientras continuaron el tratamiento con canagliflozina.

### Fractura ósea

En un estudio cardiovascular (CANVAS) en el que se trataron 4.327 sujetos con enfermedad cardiovascular establecida o al menos dos factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, las tasas de incidencia de todas las fracturas óseas adjudicadas fueron 1,6; 1,8 y 1,1 por cada 100 pacientes/año de seguimiento con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente, teniendo lugar el desequilibrio en la incidencia de fractura dentro de las primeras 26 semanas de terapia. En un segundo estudio cardiovascular (CANVAS-R) en el que se trataron 5.807 sujetos con enfermedad cardiovascular establecida o al menos dos factores de riesgo cardiovascular, las tasas de incidencia de todas las fracturas óseas adjudicadas fueron de 1,1 y 1,3 acontecimientos por 100 pacientes/año de seguimiento con canagliflozina y placebo, respectivamente. En otros estudios de diabetes tipo 2 con canagliflozina, que incluyeron una población general con diabetes de 8.114 pacientes, no se observó diferencia en el riesgo de fractura respecto al control. Las tasas de incidencia de todas las fracturas óseas adjudicadas fueron de 1,2 y 1,1 por 100 pacientes/año de seguimiento con canagliflozina y el control, respectivamente. Después de 104 semanas de tratamiento, canagliflozina no afectó negativamente la densidad mineral ósea.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

En un análisis conjunto de 13 estudios controlados con placebo y con control activo, el perfil de seguridad de canagliflozina en pacientes de edad avanzada fue generalmente similar al de los pacientes más jóvenes. Los pacientes  $\geq 75$  años de edad tuvieron una incidencia mayor de reacciones adversas relacionadas con la depleción del volumen (como mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con tasas de incidencia de 5,3; 6,1 y 2,4 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y el grupo control, respectivamente. Se notificaron reducciones de la TFGe (-3,4 y -4,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) con canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con el grupo control (-4,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). La TFGe basal media fue de 62,5; 64,7 y 63,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en los grupos de canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y control, respectivamente (ver las secciones 4.2 y 4.4).

### *Insuficiencia renal*

Los pacientes con una TFGe basal < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> presentaron una mayor incidencia de reacciones adversas asociadas a depleción del volumen (p. ej., mareo postural, hipotensión ortostática, hipotensión) con tasas de incidencia de 5,3; 5,1 y 3,1 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg, y placebo, respectivamente (ver las secciones 4.2 y 4.4).

La tasa de incidencia global de elevación del potasio sérico fue mayor en los pacientes con insuficiencia renal moderada con tasas de incidencia de 4,9; 6,1 y 5,4 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente. En general, las elevaciones fueron transitorias y no precisaron ningún tratamiento específico.

En pacientes con insuficiencia renal moderada, se observaron elevaciones de la creatinina sérica de 9,2 µmol/ y del BUN de aproximadamente 1,0 mmol/l con las dos dosis de canagliflozina. Las tasas de incidencia de mayores reducciones de la TFGe (> 30%) respecto al valor basal a lo largo del tratamiento fueron de 7,3; 8,1 y 6,5 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición con canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y placebo, respectivamente. En el momento del último valor posbasal, las tasas de incidencia de este tipo de reducciones fueron de 3,3 para los pacientes tratados con canagliflozina 100 mg, 2,7 para canagliflozina 300 mg y 3,7 acontecimientos por 100 pacientes/año de exposición para placebo (ver sección 4.4).

Los pacientes tratados con canagliflozina presentaron una disminución inicial de la TFGe media, independientemente de la TFGe inicial. Después, la TFGe se mantuvo o aumentó gradualmente al continuar con el tratamiento. La TFGe media volvió al valor inicial tras la interrupción del tratamiento, lo que sugiere que los cambios hemodinámicos pueden participar en estos cambios de la función renal.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

## **4.9 Sobredosis**

Dosis únicas de hasta 1.600 mg de canagliflozina administradas a sujetos sanos y de canagliflozina 300 mg administradas dos veces al día durante 12 semanas a pacientes con diabetes tipo 2 fueron generalmente bien toleradas.

### Tratamiento

En caso de sobredosis, se deben adoptar las medidas de soporte habituales como, por ejemplo, eliminar del tubo digestivo el producto no absorbido, proceder a la vigilancia clínica e instaurar el tratamiento de soporte, en su caso. La eliminación de canagliflozina durante una sesión de hemodiálisis de 4 horas fue insignificante. No se espera que canagliflozina se elimine mediante diálisis peritoneal.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Fármacos usados en diabetes, fármacos antihiper glucemiantes, excluidas las insulinas. Código ATC: A10BK02.

## Mecanismo de acción

El transportador SGLT2, expresado en los túbulos renales proximales, es responsable de la mayor parte de la reabsorción de la glucosa filtrada desde la luz de los túbulos. Se ha demostrado que los pacientes con diabetes presentan una mayor reabsorción renal de glucosa que puede contribuir a una elevación persistente de las concentraciones de glucosa en sangre. Canagliflozina es un inhibidor del SGLT2 activo por vía oral. Al inhibir al SGLT2, canagliflozina hace que disminuya la reabsorción de la glucosa filtrada y reduce el umbral renal para la glucosa ( $UR_G$ ), con lo que aumenta la EUG y disminuye las concentraciones plasmáticas de glucosa anteriormente elevadas por este mecanismo independiente de la insulina en pacientes con diabetes tipo 2. El aumento de la EUG con la inhibición del SGLT2 se traduce también en diuresis osmótica, de forma que el efecto diurético hace que descienda la presión arterial sistólica; además, el aumento de la EUG produce pérdida calórica y, por consiguiente, una reducción del peso, como se ha demostrado en estudios de pacientes con diabetes tipo 2.

El efecto de canagliflozina al aumentar la EUG reduciendo directamente la glucosa plasmática es independiente de la insulina. En estudios clínicos con canagliflozina se ha observado una mejoría en la evaluación del modelo de homeostasis para la función de las células beta (HOMA en células beta) y en la respuesta de la secreción de insulina por las células beta ante una provocación con una comida variada.

En estudios de fase 3, la administración preprandial de canagliflozina 300 mg consiguió una mayor reducción en las variaciones de glucosa posprandial que la observada con la dosis de 100 mg. Este efecto observado con la dosis de 300 mg de canagliflozina se puede deber, en parte, a la inhibición local del SGLT1 intestinal (un importante transportador de glucosa en el intestino) que se asocia a concentraciones elevadas transitorias de canagliflozina en la luz del intestino antes de la absorción del medicamento (canagliflozina es un inhibidor de baja potencia del transportador SGLT1). Los estudios han demostrado que canagliflozina no se asocia a malabsorción de la glucosa.

## Efectos farmacodinámicos

Se observaron reducciones del  $UR_G$  y aumentos de la EUG dependientes de la dosis tras la administración oral de dosis únicas y múltiples de canagliflozina a pacientes con diabetes tipo 2. Con un valor inicial del  $UR_G$  de aproximadamente 13 mmol/l, se observó una supresión máxima del  $UR_G$  medio durante 24 horas con la dosis diaria de 300 mg de hasta aproximadamente 4 mmol/l a 5 mmol/l en pacientes con diabetes tipo 2 en estudios de fase 1, lo que sugiere un bajo riesgo de hipoglucemia inducida por el tratamiento. Las reducciones en el  $UR_G$  causaron un aumento de la EUG en sujetos con diabetes tipo 2 tratados con 100 mg o con 300 mg de canagliflozina de 77 g/día a 119 g/día en los estudios de fase 1; la EUG observada se traduce en una pérdida de 308 kcal/día a 476 kcal/día. Las reducciones en el  $UR_G$  y los incrementos de la EUG se mantuvieron durante las 26 semanas del período de tratamiento en pacientes con diabetes tipo 2. Se observaron incrementos moderados (generalmente < 400 ml a 500 ml) en el volumen diario de orina que se atenuaron después de varios días de administración. La excreción urinaria de ácido úrico aumentó de forma transitoria por efecto de canagliflozina (incremento del 19% en comparación con el valor basal del día 1 y posterior atenuación hasta el 6% el día 2 y hasta el 1% el día 13). Este efecto se acompañó de una reducción sostenida en las concentraciones de ácido úrico sérico de aproximadamente el 20%.

En un estudio de dosis única realizado en pacientes con diabetes tipo 2, el tratamiento con 300 mg antes de una comida variada retrasó la absorción intestinal de glucosa y redujo la glucosa posprandial a través de un mecanismo tanto renal como no renal.

## Eficacia clínica y seguridad

Tanto la mejora del control glucémico como la reducción de la morbilidad y mortalidad cardiovasculares son una parte integral del tratamiento de la diabetes tipo 2.

### *Eficacia glucémica y seguridad*

Un total de 10.501 pacientes con diabetes tipo 2 participaron en diez estudios doble ciego y controlados de seguridad y eficacia clínica para evaluar los efectos de Invokana en el control glucémico. La distribución por razas fue: 72% caucásicos, 16% asiáticos, 5% negros y 8% otros grupos. El 17% de los pacientes eran hispanos. El 58% de los pacientes eran varones. Los pacientes tenían una edad media global de 59,5 años (intervalo de 21 años a 96 años), con 3.135 pacientes  $\geq 65$  años de edad y 513 pacientes  $\geq 75$  años de edad. El 58% de los pacientes tenían un índice de masa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>. En el programa de desarrollo clínico se evaluó a 1.085 pacientes con una TFGe basal de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

### *Estudios controlados con placebo*

Se estudió canagliflozina administrado en monoterapia, tratamiento doble con metformina, tratamiento doble con sulfonilurea, tratamiento triple con metformina y sulfonilurea, tratamiento triple con metformina y pioglitazona y tratamiento complementario con insulina (tabla 3). En general, canagliflozina obtuvo resultados clínicos y estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) frente a placebo en el control glucémico, incluidos HbA<sub>1c</sub>, el porcentaje de pacientes que logran una HbA<sub>1c</sub> < 7%, variación respecto al valor basal en la glucosa plasmática en ayunas (GPA), y glucosa posprandial (GPP) a las 2 horas. Además, se observaron reducciones del peso corporal y de la presión arterial sistólica en comparación con placebo.

Además, se estudió canagliflozina como tratamiento triple con metformina y sitagliptina y administrada con una pauta de ajuste de dosis, usando una dosis inicial de 100 mg que se aumentó a 300 mg como pronto a partir de la semana 6 en pacientes que necesitaban un control glucémico adicional que presentaban una TFGe adecuada y que toleraban canagliflozina 100 mg (tabla 3). Canagliflozina administrada con una pauta de ajuste de dosis produjo resultados clínicos y estadísticamente significativos ( $p < 0,001$ ) frente a placebo en el control glucémico, incluyendo HbA<sub>1c</sub> y variación respecto al valor basal en la glucosa plasmática en ayunas (GPA), y una mejoría estadísticamente significativa ( $p < 0,01$ ) en el porcentaje de pacientes que lograron una HbA<sub>1c</sub> < 7%. Además, se observaron reducciones del peso corporal y de la presión arterial sistólica en comparación con placebo.

**Tabla 3: Resultados de eficacia procedentes de estudios clínicos controlados con placebo<sup>a</sup>**

<b>Monoterapia (26 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina</b>		<b>Placebo (N = 192)</b>
	<b>100 mg (N = 195)</b>	<b>300 mg (N = 197)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	8,06	8,01	7,97
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,77	-1,03	0,14
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,91 <sup>b</sup> (-1,09; -0,73)	-1,16 <sup>b</sup> (-1,34; -0,98)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	44,5 <sup>b</sup>	62,4 <sup>b</sup>	20,6
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	85,9	86,9	87,5
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,8	-3,9	-0,6
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-2,2 <sup>b</sup> (-2,9; -1,6)	-3,3 <sup>b</sup> (-4,0; -2,6)	NP <sup>c</sup>



<b>Tratamiento doble con metformina (26 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina + metformina</b>		<b>Placebo + metformina (N = 183)</b>
	<b>100 mg (N = 368)</b>	<b>300 mg (N = 367)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	7,94	7,95	7,96
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,79	-0,94	-0,17
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,62 <sup>b</sup> (-0,76; -0,48)	-0,77 <sup>b</sup> (-0,91; -0,64)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	45,5 <sup>b</sup>	57,8 <sup>b</sup>	29,8
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	88,7	85,4	86,7
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-3,7	-4,2	-1,2
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-2,5 <sup>b</sup> (-3,1; -1,9)	-2,9 <sup>b</sup> (-3,5; -2,3)	NP <sup>c</sup>
<b>Tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (26 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina + metformina y sulfonilurea</b>		<b>Placebo + metformina y sulfonilurea (N = 156)</b>
	<b>100 mg (N = 157)</b>	<b>300 mg (N = 156)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	8,13	8,13	8,12
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,85	-1,06	-0,13
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,71 <sup>b</sup> (-0,90; -0,52)	-0,92 <sup>b</sup> (-1,11; -0,73)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43,2 <sup>b</sup>	56,6 <sup>b</sup>	18,0
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	93,5	93,5	90,8
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,1	-2,6	-0,7
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,4 <sup>b</sup> (-2,1; -0,7)	-2,0 <sup>b</sup> (-2,7; -1,3)	NP <sup>c</sup>
<b>Tratamiento añadido a insulina<sup>d</sup> (18 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina + insulina</b>		<b>Placebo + insulina (N = 565)</b>
	<b>100 mg (N = 566)</b>	<b>300 mg (N = 587)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	8,33	8,27	8,20
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,63	-0,72	0,01
Variación respecto al placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,65 <sup>b</sup> (-0,73; -0,56)	-0,73 <sup>b</sup> (-0,82; -0,65)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	19,8 <sup>b</sup>	24,7 <sup>b</sup>	7,7
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	96,9	96,7	97,7
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,8	-2,3	0,1
Diferencia respecto al placebo (media ajustada) (IC del 97,5%)	-1,9 <sup>b</sup> (-2,2; -1,5)	-2,4 <sup>b</sup> (-2,8; -2,0)	NP <sup>c</sup>
<b>Tratamiento triple con metformina y sitagliptina<sup>e</sup> (26 semanas)</b>			

	<b>Canagliflozina + metformina y sitagliptina<sup>g</sup> (N = 107)</b>	<b>Placebo + metformina y sitagliptina (N = 106)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Valor basal (media)	8,53	8,38
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,91	-0,01
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-0,89 <sup>b</sup> (-1,19; -0,59)	
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	32 <sup>f</sup>	12
<b>Glucosa plasmática en ayunas (mg/dl)</b>		
Valor basal (media)	186	180
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-30	-3
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-27 <sup>b</sup> (-40; -14)	
<b>Peso corporal</b>		
Valor basal (media) en kg	93,8	89,9
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-3,4	-1,6
Diferencia respecto a placebo (media ajustada) (IC del 95%)	-1,8 <sup>b</sup> (-2,7; -0,9)	

<sup>a</sup> Población por intención de tratar utilizando la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico.

<sup>b</sup> p < 0,001 frente a placebo.

<sup>c</sup> No procede.

<sup>d</sup> Canagliflozina como tratamiento complementario con insulina (con o sin otros medicamentos antihiper glucémicos).

<sup>e</sup> Canagliflozina 100 mg con aumento a 300 mg.

<sup>f</sup> p < 0,01 frente a placebo.

<sup>g</sup> La dosis se aumentó a 300 mg en el 90,7% de los sujetos del grupo de canagliflozina.

Además de los estudios presentados antes, los resultados de eficacia glucémica obtenidos en un subestudio de un tratamiento doble durante 18 semanas con sulfonilurea y un estudio de tratamiento triple durante 26 semanas con metformina y pioglitazona fueron generalmente comparables a los obtenidos en otros estudios.

#### Estudios controlados con tratamiento activo

Se comparó canagliflozina con glimepirida como tratamiento doble con metformina y con sitagliptina como tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (tabla 4). Canagliflozina 100 mg como tratamiento doble con metformina produjo reducciones similares de la HbA<sub>1c</sub> respecto al valor basal y canagliflozina 300 mg produjo reducciones mayores (p < 0,05) de la HbA<sub>1c</sub> en comparación con glimepirida, demostrando la no inferioridad. Una menor proporción de pacientes tratados con canagliflozina 100 mg (5,6%) y canagliflozina 300 mg (4,9%) experimentó al menos un episodio de hipoglucemia durante las 52 semanas de tratamiento en comparación con el grupo tratado con glimepirida (34,2%). En un estudio en el que se comparó canagliflozina 300 mg con sitagliptina 100 mg en un tratamiento triple con metformina y sulfonilurea, canagliflozina demostró una reducción no inferior (p < 0,05) y superior (p < 0,05) de la HbA<sub>1c</sub> en comparación con sitagliptina. La incidencia de episodios de hipoglucemia con canagliflozina 300 mg y sitagliptina 100 mg fue del 40,7% y del 43,2%, respectivamente. Se observaron también mejorías significativas en el peso corporal y reducciones de la presión arterial sistólica en comparación tanto con glimepirida como con sitagliptina.

**Tabla 4: Resultados de eficacia obtenidos de estudios clínicos controlados con tratamiento activo<sup>a</sup>**

<b>Comparación con glimepirida como tratamiento doble con metformina (52 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina + metformina</b>		<b>Glimepirida (ajustada) + metformina (N = 482)</b>
	<b>100 mg (N = 483)</b>	<b>300 mg (N = 485)</b>	
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	7,78	7,79	7,83
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-0,82	-0,93	-0,81
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-0,01 <sup>b</sup> (-0,11; 0,09)	-0,12 <sup>b</sup> (-0,22; -0,02)	NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	53,6	60,1	55,8
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	86,8	86,6	86,6
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-4,2	-4,7	1,0
Diferencia respecto a glimepirida (media ajustada) (IC del 95%)	-5,2 <sup>b</sup> (-5,7; -4,7)	-5,7 <sup>b</sup> (-6,2; -5,1)	NP <sup>c</sup>
<b>Comparación con sitagliptina como tratamiento triple con metformina y sulfonilurea (52 semanas)</b>			
	<b>Canagliflozina 300 mg + metformina y sulfonilurea (N = 377)</b>		<b>Sitagliptina 100 mg + metformina y sulfonilurea (N = 378)</b>
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>			
Valor basal (media)	8,12		8,13
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,03		-0,66
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (IC del 95%)	-0,37 <sup>b</sup> (-0,50; -0,25)		NP <sup>c</sup>
<b>Pacientes (%) que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	47,6		35,3
<b>Peso corporal</b>			
Valor basal (media) en kg	87,6		89,6
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,5		0,3
Diferencia respecto a sitagliptina (media ajustada) (IC del 95%)	-2,8 <sup>d</sup> (-3,3; -2,2)		NP <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Población por intención de tratar en la que se utiliza la última observación en el estudio antes del tratamiento de rescate glucémico.

<sup>b</sup> p < 0,05.

<sup>c</sup> No procede.

<sup>d</sup> p < 0,001.

#### Canagliflozina como tratamiento combinado inicial con metformina

Se evaluó canagliflozina en combinación con metformina como tratamiento combinado inicial en pacientes con diabetes tipo 2 tras el fracaso de la dieta y ejercicio. Canagliflozina 100 mg y canagliflozina 300 mg en combinación con metformina de liberación prolongada (LP) produjeron una mejoría mayor y estadísticamente significativa en la HbA<sub>1c</sub> en comparación con las dosis correspondientes (100 mg y 300 mg) de canagliflozina sola o metformina LP sola (tabla 5).

**Tabla 5: Resultados del estudio clínico de 26 semanas, controlado con tratamiento activo, de canagliflozina como tratamiento combinado inicial con metformina\***

Parámetro de eficacia	Metformina LP (N = 237)	Canagliflozina 100 mg (N = 237)	Canagliflozina 300 mg (N = 238)	Canagliflozina 100 mg + metformina LP (N = 237)	Canagliflozina 300 mg + metformina LP (N = 237)
<b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>					
Valor basal (media)	8,81	8,78	8,77	8,83	8,90
Variación respecto al valor basal (media ajustada)	-1,30	-1,37	-1,42	-1,77	-1,78
Diferencia respecto a canagliflozina 100 mg (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>				-0,40 <sup>‡</sup> (-0,59; -0,21)	
Diferencia respecto a canagliflozina 300 mg (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>					-0,36 <sup>‡</sup> (-0,56; -0,17)
Diferencia respecto a metformina LP (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>		-0,06 <sup>‡</sup> (-0,26; 0,13)	-0,11 <sup>‡</sup> (-0,31; 0,08)	-0,46 <sup>‡</sup> (-0,66; -0,27)	-0,48 <sup>‡</sup> (-0,67; -0,28)
<b>Porcentaje de pacientes que logran una HbA<sub>1c</sub> &lt; 7%</b>	43	39	43	50 <sup>§§</sup>	57 <sup>§§</sup>
<b>Peso corporal</b>					
Valor basal (media) en kg	92,1	90,3	93,0	88,3	91,5
% variación respecto al valor basal (media ajustada)	-2,1	-3,0	-3,9	-3,5	-4,2
Diferencia respecto a metformina LP (media ajustada) (IC del 95%) <sup>†</sup>		-0,9 <sup>§§</sup> (-1,6; -0,2)	-1,8 <sup>§</sup> (-2,6; -1,1)	-1,4 <sup>‡</sup> (-2,1; -0,6)	-2,1 <sup>‡</sup> (-2,9; -1,4)

\* Población por intención de tratar

<sup>†</sup> Media de mínimos cuadrados ajustada por covariables incluyendo valor basal y factor de estratificación

<sup>‡</sup> p ajustado = 0,001

<sup>§</sup> p ajustado < 0,01

<sup>§§</sup> p ajustado < 0,05

### Poblaciones especiales

En tres estudios realizados en poblaciones especiales (pacientes de edad más avanzada, pacientes con una TFGe de 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a < 50 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> y pacientes con o en situación de alto riesgo de enfermedad cardiovascular), se añadió canagliflozina a los tratamientos estables para la diabetes que ya estaban recibiendo los pacientes (dieta, monoterapia o tratamiento combinado).

### *Pacientes de edad avanzada*

Un total de 714 pacientes de  $\geq 55$  años de edad a  $\leq 80$  años de edad (227 pacientes de 65 años de edad a  $< 75$  años de edad y 46 pacientes de 75 años de edad a  $\leq 80$  años de edad) con control glucémico inadecuado que estaban recibiendo tratamiento para la diabetes (medicamentos antihiper glucémicos y/o dieta y ejercicio) participaron en un estudio doble ciego y controlado con placebo de 26 semanas de duración. Se observaron variaciones estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) respecto al HbA<sub>1c</sub> basal en comparación con placebo de -0,57% y -0,70% con 100 mg y 300 mg, respectivamente (ver las secciones 4.2 y 4.8).

### *Pacientes con TFGe de 45 a $< 60$ ml/min/1,73 m<sup>2</sup>*

En un análisis conjunto de pacientes (N = 721) con una TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, canagliflozina consiguió una reducción clínicamente significativa de la HbA<sub>1c</sub> respecto a placebo de -0,47% con canagliflozina 100 mg y de -0,52% con canagliflozina 300 mg. Los pacientes con una TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> tratados con canagliflozina 100 mg y 300 mg exhibieron mejorías medias en la variación porcentual del peso corporal frente a placebo de -1,8% y -2,0%, respectivamente.

La mayoría de los pacientes con una TFGe basal de 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> a  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> estaban recibiendo insulina y/o una sulfonilurea (85% [614/721]). En concordancia con el aumento esperado de la hipoglucemia cuando se añade un medicamento no hipoglucemiante a insulina y/o a una sulfonilurea, se observó un aumento de episodios de hipoglucemia cuando se añadió canagliflozina a insulina y/o a una sulfonilurea (ver sección 4.8).

### *Glucemia en ayunas*

En cuatro estudios controlados con placebo, la administración de canagliflozina en monoterapia y como tratamiento añadido a uno o dos medicamentos antihiper glucémicos por vía oral, produjo variaciones medias respecto al valor basal en comparación con placebo en la GPA de -1,2 mmol/l a -1,9 mmol/l con canagliflozina 100 mg y de -1,9 mmol/l a -2,4 mmol/l con canagliflozina 300 mg, respectivamente. Estas reducciones se mantuvieron durante el período de tratamiento y cerca del máximo durante el primer día de tratamiento.

### *Glucemia posprandial*

Utilizando como provocación una comida variada, canagliflozina en monoterapia o como tratamiento añadido a uno o dos medicamentos antihiper glucémicos por vía oral redujo la glucosa posprandial respecto al valor basal en comparación con placebo de -1,5 mmol/l a -2,7 mmol/l con canagliflozina 100 mg y de -2,1 mmol/l a -3,5 mmol/l con canagliflozina 300 mg, respectivamente, debido a reducciones en la concentración preprandial de glucosa y a unas desviaciones menores de la glucosa posprandial.

### *Peso corporal*

Canagliflozina 100 mg y 300 mg en monoterapia y como tratamiento doble o triple añadido lograron reducciones estadísticamente significativas en el porcentaje del peso corporal a las 26 semanas en comparación con placebo. En dos estudios controlados con tratamiento activo de 52 semanas de duración que compararon canagliflozina con glibeprida y sitagliptina, las reducciones medias sostenidas y estadísticamente significativas en el porcentaje del peso corporal con canagliflozina como tratamiento añadido a metformina fueron de -4,2% y -4,7% con canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente, en comparación con la combinación de glibeprida y metformina (1,0%) y -2,5% con canagliflozina 300 mg en la combinación con metformina y sulfonilurea en comparación con sitagliptina en combinación con metformina y sulfonilurea (0,3%).

Un subgrupo de pacientes (N = 208) en el estudio del tratamiento doble controlado mediante fármaco activo con metformina que se sometieron a densitometría de rayos X de energía dual (DXA) y tomografía computarizada (TC) abdominal para la evaluación de la composición corporal, demostraron que aproximadamente dos tercios de la pérdida de peso con canagliflozina se debía a la

pérdida de masa grasa con la pérdida de cantidades similares de grasa subcutánea abdominal y visceral. Doscientos once (211) pacientes del estudio clínico realizado en pacientes de más edad participaron en un subestudio de la composición corporal en el que se realizó un análisis de la composición corporal utilizando DXA. Se demostró que aproximadamente dos tercios de la pérdida de peso corporal asociada con canagliflozina se debía a la pérdida de materia grasa en comparación con placebo. No se observaron cambios significativos de la densidad ósea en regiones trabeculares y corticales.

### Presión arterial

En estudios controlados con placebo, el tratamiento con canagliflozina 100 mg y 300 mg produjo reducciones medias en la presión arterial sistólica de -3,9 mmHg y -5,3 mmHg, respectivamente, en comparación con placebo (-0,1 mmHg), y un efecto menor en la presión arterial diastólica con cambios medios cuando se administró canagliflozina 100 mg y 300 mg de -2,1 mmHg y -2,5 mmHg, respectivamente, en comparación con placebo (-0,3 mmHg). No se observó ningún cambio notable en la frecuencia cardiaca.

### Pacientes con HbA<sub>1c</sub> basal de > 10% a ≤ 12%

En un subestudio de pacientes con HbA<sub>1c</sub> inicial > 10% a ≤ 12% que recibieron canagliflozina en monoterapia se lograron reducciones respecto al valor inicial de la HbA<sub>1c</sub> (no ajustadas por placebo) de -2,13% y -2,56% con canagliflozina 100 mg y 300 mg, respectivamente.

### Resultados cardiovasculares

En el programa CANVAS (análisis integrado de los estudios CANVAS y CANVAS-R), se evaluó el efecto de canagliflozina sobre los acontecimientos cardiovasculares en adultos con diabetes tipo 2 que tenían enfermedad cardiovascular (ECV) establecida o riesgo de ECV (dos o más factores de riesgo CV). Estos estudios fueron multicéntricos, multinacionales, aleatorizados, doble ciego y de grupos paralelos, con criterios de inclusión y exclusión y poblaciones de pacientes similares. En el programa CANVAS, se comparó el riesgo de sufrir un Acontecimiento Adverso Cardiovascular Mayor (AACM), definido como la combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal e ictus no mortal, con canagliflozina y placebo añadidos a tratamientos de base convencionales para la diabetes y la enfermedad cardiovascular aterosclerótica.

En CANVAS, se asignó aleatoriamente a los sujetos en proporción 1:1:1 a recibir canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg o placebo equivalente. En CANVAS-R, se asignó aleatoriamente a los sujetos en proporción 1:1 a recibir canagliflozina 100 mg o placebo equivalente y se permitió un aumento gradual de la dosis hasta 300 mg (basado en la tolerabilidad y las necesidades glucémicas) después de la semana 13. Se permitieron ajustes de los tratamientos antidiabéticos y antiateroscleróticos concomitantes de acuerdo a la práctica habitual para estas enfermedades.

Se trató a un total de 10.134 pacientes (4.327 en CANVAS y 5.807 en CANVAS-R; 4.344 pacientes en total asignados aleatoriamente a placebo y 5.790 a canagliflozina), con una exposición media de 149 semanas (exposición media de 223 semanas en CANVAS y de 94 semanas en CANVAS-R). Se obtuvo el estado vital del 99,6% de los pacientes a lo largo de los estudios. La media de edad era de 63 años y el 64 % eran varones. El 66% de los sujetos tenían antecedentes de enfermedad cardiovascular establecida, el 56% tenían antecedentes de enfermedad coronaria, el 19% de enfermedad cerebrovascular y el 21% de enfermedad vascular periférica; el 14% tenían antecedentes de fallo cardíaco.

La HbA<sub>1c</sub> media en el momento basal era del 8,2% y la duración media de la diabetes era de 13,5 años.

La función renal basal era normal o estaba levemente deteriorada en el 80% de los pacientes, y estaba moderadamente deteriorada en el 20% de los pacientes (TFGe media, 77 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>). En el

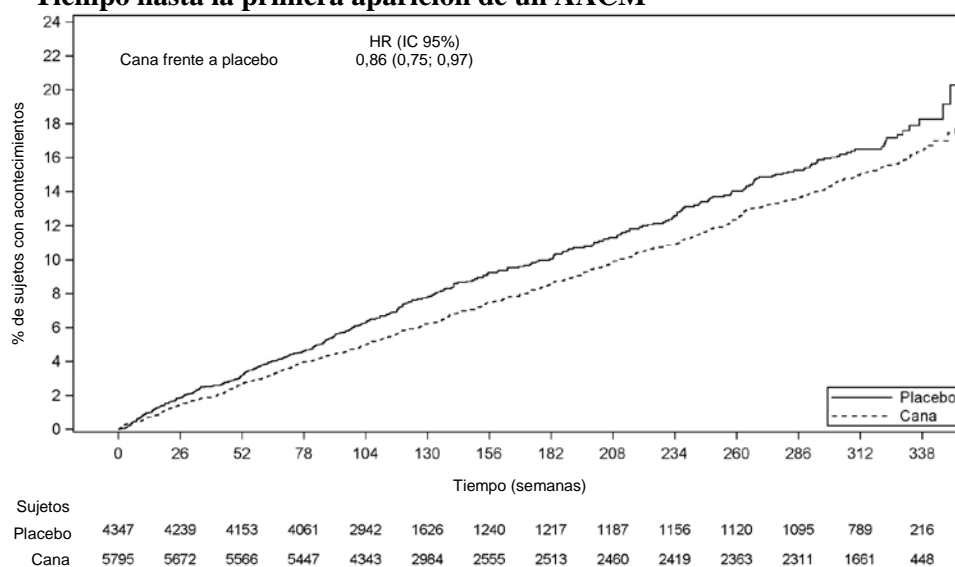
momento inicial, los pacientes recibían tratamiento con uno o más antidiabéticos, incluyendo metformina (77%), insulina (50%) y sulfonilurea (43%).

El objetivo primario del programa CANVAS fue el tiempo hasta la primera aparición de un AACM. Los objetivos secundarios, incluidos un análisis de hipótesis condicionales secuenciales, fueron la mortalidad por todas las causas y la mortalidad cardiovascular.

Los pacientes de los grupos de canagliflozina combinados (análisis agrupado de canagliflozina 100 mg, canagliflozina 300 mg y canagliflozina con aumento de la dosis de 100 mg a 300 mg) tuvieron una tasa menor de AACM en comparación con placebo: 2,69 frente a 3,15 pacientes por 100 pacientes/año (HR del análisis agrupado: 0,86; IC 95% (0,75; 0,97)).

En base al gráfico de Kaplan-Meier para la primera aparición de AACM que se muestra a continuación, la reducción de AACM en el grupo de canagliflozina se observó ya en la semana 26 y se mantuvo durante el resto del estudio (ver Figura 1).

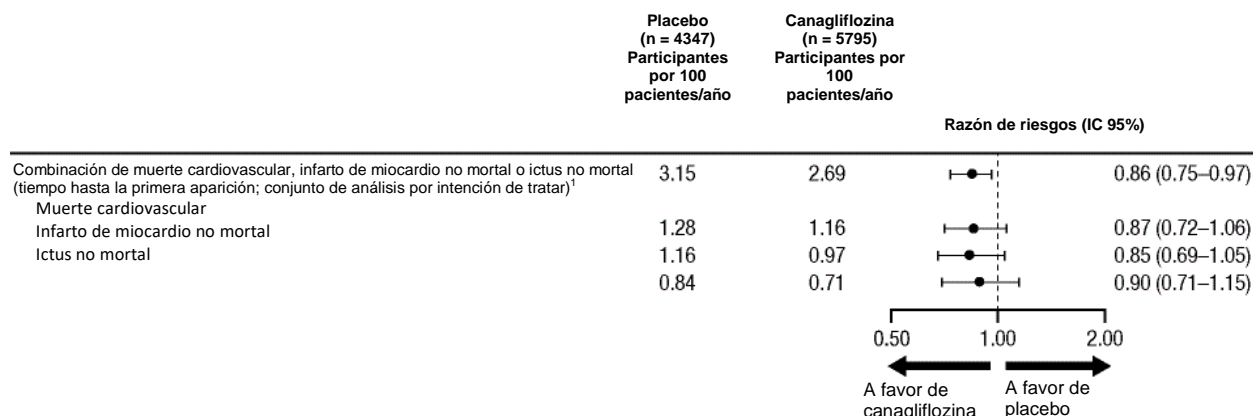
**Figura 1: Tiempo hasta la primera aparición de un AACM**



Hubo 2.011 pacientes con TFGe 30 a < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Los hallazgos de AACM en este subgrupo fueron consistentes con los hallazgos globales.

Cada componente de AACM contribuyó positivamente a la combinación general, como se muestra en la Figura 2. Los resultados de las dosis de 100 mg y 300 mg de canagliflozina fueron consistentes con los resultados de los grupos de dosis combinados.

**Figura 2: Efecto del tratamiento en el criterio de valoración principal combinado y sus componentes**



<sup>1</sup> Valor P para superioridad (bilateral) = 0,0158.

### Mortalidad por todas las causas

En el grupo combinado de canagliflozina, el HR para mortalidad por todas las causas frente a placebo fue 0,87 (0,74; 1,01).

### Insuficiencia cardíaca con necesidad de hospitalización

Canagliflozina redujo el riesgo de insuficiencia cardíaca con necesidad de hospitalización en comparación con placebo (HR: 0,67; IC 95% (0,52; 0,87)).

### Criterios de valoración renales

En el programa CANVAS, para el tiempo hasta el primer acontecimiento nefropático adjudicado (duplicar la creatinina sérica, necesidad de sustituir el tratamiento renal, y muerte renal), el HR fue 0,53 (IC 95%: 0,33; 0,84) para canagliflozina (0,15 acontecimientos por 100 paciente/año) en comparación con placebo (0,28 acontecimientos por 100 paciente/año). Adicionalmente, canagliflozina redujo la progresión de albuminuria 25,8% en comparación con placebo 29,2% (HR: 0,73; IC 95%: 0,67; 0,79) en pacientes con normo- o micro-albuminuria basal.

### Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con canagliflozina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el tratamiento de la diabetes tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

La farmacocinética de canagliflozina es esencialmente similar en sujetos sanos y en pacientes con diabetes tipo 2. Después de la administración de una dosis oral única de 100 mg y 300 mg en sujetos sanos, canagliflozina se absorbió rápidamente, alcanzándose las concentraciones plasmáticas máximas (mediana de la  $T_{max}$ ) entre 1 y 2 horas después de la dosis. La  $C_{max}$  plasmática y la AUC de canagliflozina aumentaron de manera proporcional a la dosis de 50 mg a 300 mg. La semivida de eliminación ( $t_{1/2}$ ) (expresada como media  $\pm$  desviación estándar) fue de  $10,6 \pm 2,13$  horas y de  $13,1 \pm 3,28$  horas con las dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente. El estado estacionario se alcanzó después de 4 días a 5 días de administración de una dosis diaria de canagliflozina 100 mg a 300 mg. Canagliflozina no exhibe una farmacocinética dependiente del tiempo y se acumula en el plasma hasta el 36% después de administrar dosis múltiples de 100 mg y 300 mg.



## Absorción

La biodisponibilidad oral absoluta media de canagliflozina es de aproximadamente el 65%. La coadministración de una comida rica en grasas con canagliflozina no afectó a la farmacocinética de canagliflozina; por consiguiente, Invokana se puede tomar con o sin alimentos. No obstante, teniendo en cuenta la posibilidad de que se reduzcan las desviaciones posprandiales de la glucosa plasmática como consecuencia de la absorción intestinal diferida de glucosa, se recomienda tomar Invokana antes de la primera comida del día (ver las secciones 4.2 y 5.1).

## Distribución

El volumen medio de distribución de canagliflozina en estado estacionario tras una infusión intravenosa única en sujetos sanos fue de 83,5 litros, lo que sugiere una extensa distribución en los tejidos. Canagliflozina se une extensamente a las proteínas del plasma (99%), sobre todo a la albúmina. La unión a las proteínas es independiente de las concentraciones plasmáticas de canagliflozina. La unión a proteínas plasmáticas no se ve alterada significativamente en pacientes con insuficiencia renal o hepática.

## Biotransformación

La *O*-glucuronidación es la principal vía metabólica de eliminación de canagliflozina, que es glucuronizada en su mayor parte por UGT1A9 y UGT2B4 para dar dos metabolitos inactivos *O*-glucurónidos. El metabolismo (oxidativo) de canagliflozina mediado por la CYP3A4 es mínimo (aproximadamente el 7%) en seres humanos.

En estudios *in vitro*, canagliflozina, a concentraciones más altas que las concentraciones terapéuticas, no inhibió el citocromo P450 CYP1A2, CYP2A6, CYP2C19, CYP2D6, o CYP2E1, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, ni indujo CYP1A2, CYP2C19, CYP2B6, CYP3A4. No se observó efecto clínico relevante en el citocromo CYP3A4 *in vivo* (ver sección 4.5).

## Eliminación

Tras la administración de una dosis oral única de [<sup>14</sup>C] canagliflozina a sujetos sanos, el 41,5%, el 7,0% y el 3,2% de la dosis radiactiva administrada se recuperó en las heces en forma de canagliflozina, un metabolito hidroxilado, y un metabolito *O*-glucurónido, respectivamente. La circulación enterohepática de canagliflozina fue irrelevante.

Aproximadamente el 33% de la dosis radiactiva administrada se excretó en la orina, principalmente en forma de metabolitos *O*-glucurónidos (30,5%). Menos del 1% de la dosis se excretó como canagliflozina intacta en la orina. El aclaramiento renal de las dosis de canagliflozina 100 mg y 300 mg se situó entre 1,30 ml/min y 1,55 ml/min.

Canagliflozina es una sustancia con un aclaramiento bajo, siendo su aclaramiento sistémico medio de aproximadamente 192 ml/min en sujetos sanos tras su administración intravenosa.

## Poblaciones especiales

### *Insuficiencia renal*

En un estudio abierto de una dosis única se evaluó la farmacocinética de canagliflozina 200 mg en sujetos con distintos grados de insuficiencia renal (clasificados en función del CrCl utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault) en comparación con sujetos sanos. En el estudio participaron 8 sujetos con función renal normal (CrCl  $\geq$  80 ml/min), 8 sujetos con insuficiencia renal leve (CrCl de 50 ml/min a  $<$  80 ml/min), 8 sujetos con insuficiencia renal moderada (CrCl de 30 ml/min a  $<$  50 ml/min) y 8 sujetos con insuficiencia renal grave (CrCl  $<$  30 ml/min), así como 8 sujetos con ERT en hemodiálisis.

La  $C_{max}$  de canagliflozina registró un aumento moderado del 13%, el 29% y el 29% en los sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, pero no en los sujetos en hemodiálisis. En comparación con los sujetos sanos, el valor plasmático del AUC de canagliflozina aumentó aproximadamente un 17%, un 63% y un 50% en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave, respectivamente, pero fue similar en los sujetos con ERT y sujetos sanos.

La eliminación de canagliflozina mediante hemodiálisis fue irrelevante.

#### *Insuficiencia hepática*

En comparación con los sujetos que presentaban una función hepática normal, los cocientes de las medias geométricas de  $C_{max}$  y  $AUC_{\infty}$  de canagliflozina fueron del 107% y el 110%, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática de Child-Pugh clase A (leve) y del 96% y el 111%, respectivamente, en sujetos con insuficiencia hepática de Child-Pugh clase B (moderada) tras la administración de una dosis única de 300 mg de canagliflozina.

No se consideró que estas diferencias fueran clínicamente significativas. No existe experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática de Child-Pugh clase C (grave).

#### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años de edad)*

La edad no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de canagliflozina según un análisis de farmacocinética poblacional (ver las secciones 4.2, 4.4 y 4.8).

#### *Población pediátrica*

Un estudio fase 1 analizó la farmacocinética y la farmacodinamia de canagliflozina en niños y adolescentes de  $\geq 10$  a  $< 18$  años de edad con diabetes mellitus tipo 2. Las respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas observadas fueron consistentes con las observadas en adultos.

#### *Otras poblaciones especiales*

##### Farmacogenética

Tanto UGT1A9 como UGT2B4 están sujetos a polimorfismos genéticos. En un análisis conjunto de datos clínicos se observaron incrementos en la AUC de canagliflozina del 26% en portadores UGT1A9\*1/\*3 y del 18% en portadores UGT2B4\*2/\*2. No se espera que estos incrementos de la exposición a canagliflozina sean clínicamente relevantes. Probablemente el efecto siendo homocigoto (UGT1A9\*3/\*3, frecuencia  $< 0,1\%$ ) es más marcado pero no ha sido investigado.

El género, la raza/origen étnico o el índice de masa corporal no tienen ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de canagliflozina según un análisis de la farmacocinética poblacional.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y genotoxicidad.

Canagliflozina no ha mostrado efectos sobre la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano en rata, a exposiciones de hasta 19 veces la exposición humana a la máxima dosis humana recomendada (MRHD).

En un estudio de desarrollo embrionario fetal en ratas, se observó retraso en la osificación de los huesos metatarsianos a exposiciones sistémicas 73 veces y 19 veces mayores que la exposición clínica con la dosis de 100 mg y 300 mg. Se desconoce si el retraso en la osificación se puede atribuir a los efectos de canagliflozina en la homeostasis del calcio observada en ratas adultas. También se observaron retrasos de la osificación para la combinación de canagliflozina y metformina, que fueron más prominentes que con la metformina sola a exposiciones de canagliflozina 43 veces y 12 veces más altas que la exposición clínica a dosis de 100 mg y 300 mg.

En un estudio del desarrollo antes y después del parto se administró canagliflozina a ratas hembras desde el día 6 de la gestación hasta el día 20 de lactancia resultando en un descenso del peso corporal en machos y hembras de la descendencia, a dosis maternalmente tóxicas > 30 mg/kg/día (exposición ≥ 5,9 veces la exposición en humanos a canagliflozina, a la MHRD). La toxicidad materna se limitó a descenso en el aumento de peso.

Un estudio realizado en ratas jóvenes a las que se les administró canagliflozina desde el día 1 hasta el día 90 después del parto, no mostró aumento de sensibilidad comparado con los efectos observados en ratas adultas. Sin embargo, se observó dilatación de la pelvis renal con un Nivel de Exposición sin Efectos Observados (NOEL), a exposiciones 2,4 veces y 0,6 veces la exposición clínica a la dosis de 100 mg y 300 mg, respectivamente, y no reversionó totalmente dentro del periodo de recuperación de aproximadamente un mes. Los hallazgos renales persistentes en ratas jóvenes pueden ser muy probablemente atribuidos a la reducción de la capacidad del riñón de rata en desarrollo para manejar el aumento de volumen de orina causado por canagliflozina, ya que la maduración funcional del riñón de rata continua hasta las 6 semanas de edad.

Canagliflozina no aumentó la incidencia de tumores en ratones macho y hembra en un estudio de 2 años de duración con dosis de 10, 30 y 100 mg/kg. La dosis más alta de 100 mg/kg equivalía a casi 14 veces la dosis clínica de 300 mg sobre la base de la exposición AUC. Canagliflozina aumentó la incidencia de tumores testiculares de células de Leydig en ratas macho con todas las dosis estudiadas (10, 30 y 100 mg/kg); la dosis más baja de 10 mg/kg es aproximadamente 1,5 veces la dosis clínica de 300 mg sobre la base de la exposición AUC. Las dosis más altas de canagliflozina (100 mg/kg) en ratas macho y hembra aumentaron la incidencia de feocromocitomas y tumores de los túbulos renales. Teniendo en cuenta la exposición AUC, el NOEL de 30 mg/kg/día para los feocromocitomas y los tumores de túbulos renales es aproximadamente 4,5 veces la exposición con la dosis clínica diaria de 300 mg. Teniendo en cuenta los estudios mecanísticos preclínicos y clínicos, los tumores de células de Leydig, los tumores de túbulos renales y los feocromocitomas se consideran específicos de las ratas. Los tumores de túbulos renales y los feocromocitomas inducidos por canagliflozina en ratas parecen estar causados por una malabsorción de hidratos de carbono como consecuencia de la actividad inhibitoria de canagliflozina en el SGLT1 intestinal de la rata; los estudios clínicos mecanísticos no han demostrado una malabsorción de los hidratos de carbono en seres humanos con dosis de canagliflozina de hasta 2 veces la dosis clínica máxima recomendada. Los tumores de células de Leydig se asocian a un aumento de la hormona luteinizante (LH), que es un mecanismo conocido de formación de tumores de células de Leydig en las ratas. En un estudio clínico de 12 semanas de duración, no se observó un aumento de la LH sin estímulos en pacientes varones tratados con canagliflozina.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

#### Núcleo de los comprimidos

Lactosa  
Celulosa microcristalina  
Hidroxipropil celulosa  
Croscarmelosa sódica  
Estearato de magnesio

#### Recubrimiento con película

#### *Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película*

Alcohol polivinílico  
Dióxido de titanio (E171)

Macrogol 3350  
Talco  
Óxido de hierro amarillo (E172)

Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película

Alcohol polivinílico  
Dióxido de titanio (E171)  
Macrogol 3350  
Talco

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Período de validez**

3 años.

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

No requiere condiciones especiales de conservación.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Blister precortado unidosis de cloruro de polivinilo /Aluminio (PVC/Al).  
Envases de 10 x 1, 30 x 1, 90 x 1, y 100 x 1 comprimidos recubiertos con película

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Janssen-Cilag International NV  
Turnhoutseweg 30  
B-2340 Beerse  
Bélgica

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Invokana 100 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/884/001 (10 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/13/884/002 (30 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/13/884/003 (90 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/13/884/004 (100 comprimidos recubiertos con película)  
Invokana 300 mg comprimidos recubiertos con película

EU/1/13/884/005 (10 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/13/884/006 (30 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/13/884/007 (90 comprimidos recubiertos con película)  
EU/1/13/884/008 (100 comprimidos recubiertos con película)

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 15 de noviembre 2013

Fecha de la última renovación: 26 de julio 2018

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

11/2019

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.